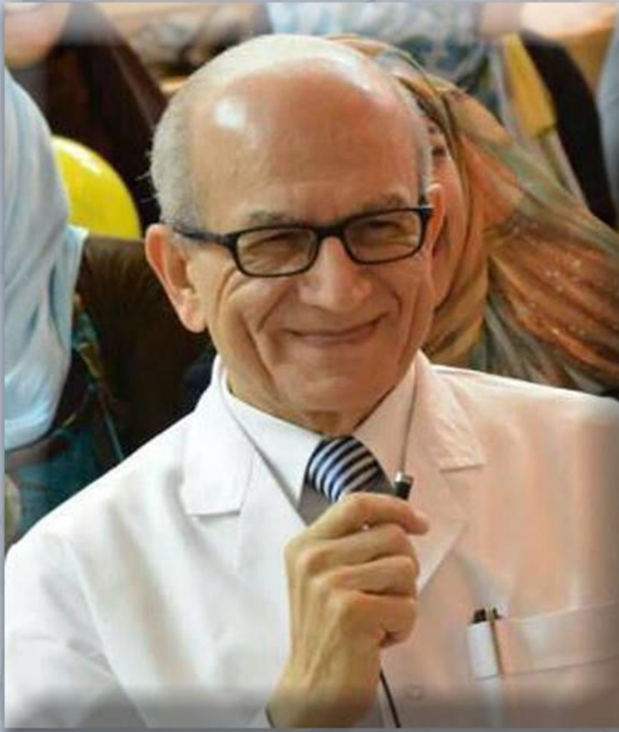




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

Introduction

Kreb's Cycle: Importance and regulation

MEDICAL SHA5BTA
KASR ALAINY
CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

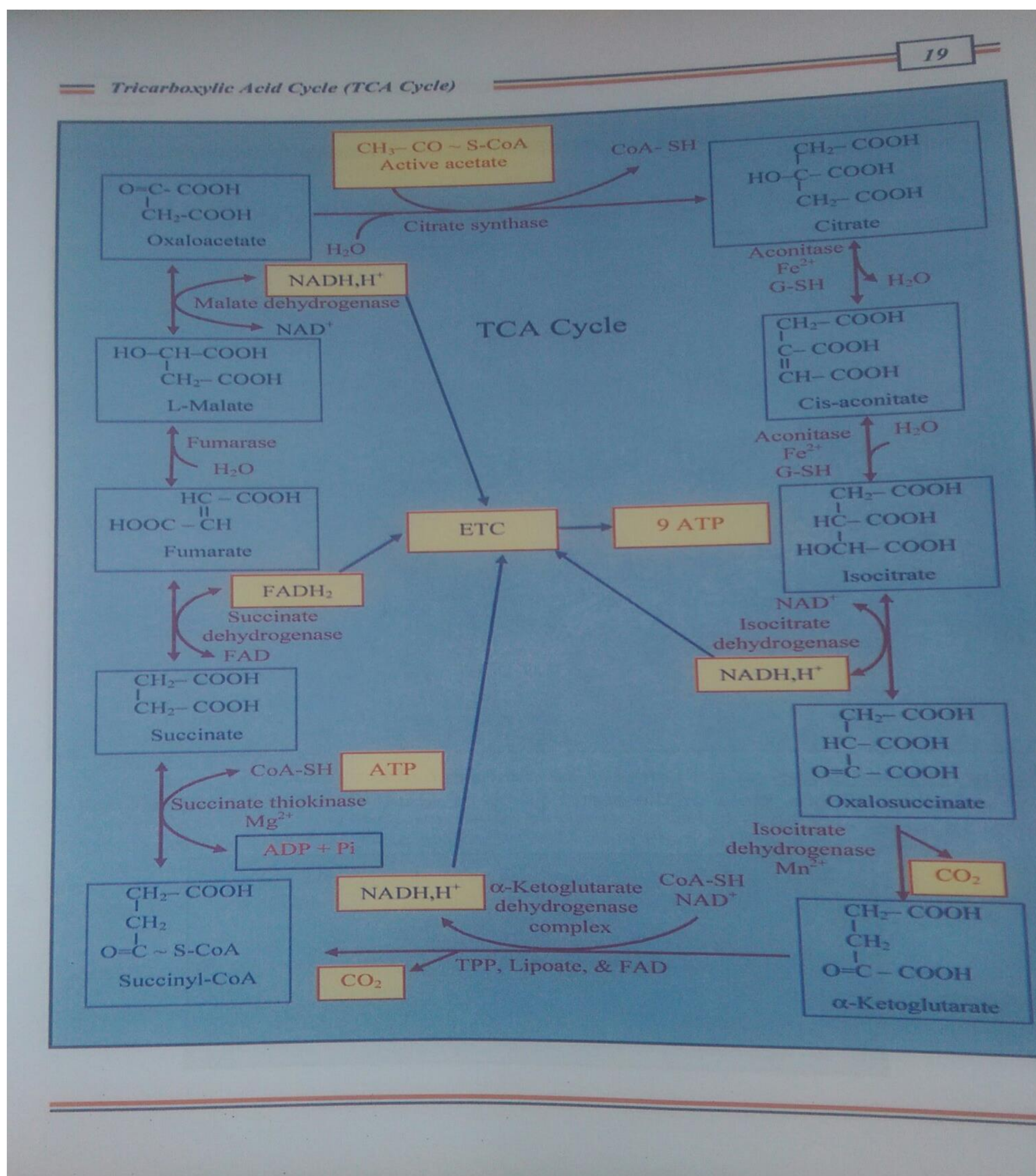
LANZAROTE Caliente.COM

نكمل على المحاضرة اللي فاتت

لو اتسألنا عن ال TAC بتعمل ايه، هنقول بتعمل oxidation لل acetate of acetyl-CoA و في المقابل بتطلع 10 ATP ولازم نقول مصادرهم من

NADH+ (3 reduced) و واحد FADH2 (reduced) ولازم نعرف جاي منين كل واحد فيهم وده اللي هندرسه بالتفصيل

هنشوف دلوقتي الreactions



هنبدأ زي ماقولنا ب Oxaloacetate مع acetyl-CoA عشان نعمل citrate

ليه سميناها ?Oxaloacetate عشان النص الفوقاني دا Oxalic Acid و النص التحتاني Acetic Acid

لما هنعمل Condensation الأول مع Acetyl-CoA ويطلع coA ايه اللي هيحصل؟ -Ch بتاع ال acetyl CoA هتشبك مع ال CoA بتاع ال Oxaloacetate فلما تشبك هتتحول ل CH2 و ال COهتتحول ل COH

فنفس الوقت هنفك CoA من ال acytle acid عن طريق المية فلازم نضيف مية للتفاعل دا

CoAهياخد H+ من المية و ال acytle acidهياخد OH-

تفتكروا ال reaction دا reversible ولا irreversible و ليه؟

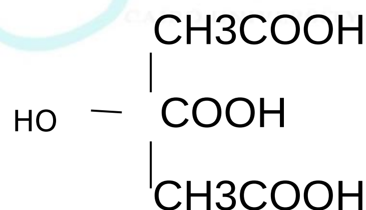
Irreversible عشان في كسر للhigh energy bond اللي كانت بترتبط ال CoA بال acetate

ودي فايدة فاهمة ان معظم ال reactionعلى عملية ال Regulation بتكون irreversible

و دي هي step 1 في الTAC

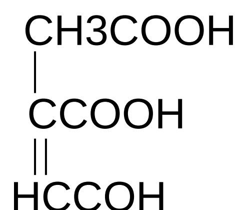
خلصنا كدا ال product بتاعنا اللي هو citric acid او ممكن نقول citrate و دا الأصح لأن ف جسمنا يبقى في ال form of salt مش acid

الخطوتين الجايين الهدف منهم ننقل ال OH من الكربونة الوسطانية للتحتانية و في الحالة دي هيبقى اسمه isocitric acid او isocitrate



ازاي بقى؟ هنشيل مية و نرجع نحطها تاني

هنشيل OH من الكربونة الوسطانية و Hمن الكربونة التحتانية و هيتكون الشكل دا و بينهم double bond المركب دا اسمه Cis aconitate



Cis ليه؟ عشان الاتنين COOH على نفس الناحية من ال double bond و الانزيم اللي بيحول citrate الي cisaconitate اسمه aconitase و الاسم دا مش صح... ليه؟

لو فاكرين السنة اللي فاتت كنا امتى نحط ase_ للانزيم؟ لو كان بيحب الميه.. لكن دا بيشيل مية و يرجع يحطها تاني و بالتالي كان المفروض نسميه aconitate dehydratase انما دا اسم مش مستعمل.

نرجع تاني نقول انه بيسحب المية و بيحتوي على iron-sulfur center وال sulfur بيحتاج glutathione (GSH) و بعدين هنرجع نضيف مية تاني بس بالمقلوب و هيتكون isocitrate بنفس الانزيم aconitase

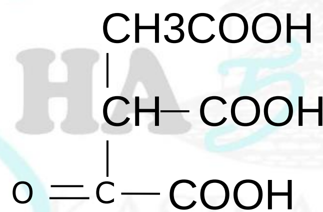
هنعمل ايه بقي بالisocitrate ؟ هنعمل Oxidation followed by decarboxylation

هنعمل الأول dehydrogenation باننا نشيل 2H من الكربونة التالتة... (عشان كده نقلنا ال OH تحت... لأننا منقدرش نشيل ال H غير من الكربونة التالتة).. بانزيم اسمه dehydrogenase

الهيدروجين هيتشال على $NAD^+ \longrightarrow NADH + H^+$

ودا اول reduced NAD

و هيتكون عندنا Oxalosuccinate

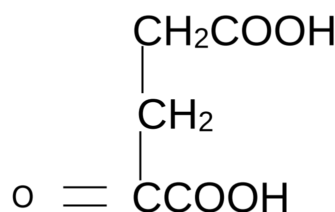


عبارة عن:

1) الكربونتين اللي فوق succinic acid

2) الكربونة اللي تحت Oxalic Acid

عشان كده اسمه oxalosuccinate و دا بسرعة بيحصله decarboxylation بيحصل لل Carboxyl group الوسطانية و يطلع عندي المركب دا



واسمه α-ketoglutarate

لاننا لو شيلنا ال O ═ و حطينا CH_2 ═ هيكون الناتج glutaric acid

ال reactionالاخير بيحتاج لمنجنيز Mn و هيطلع معانا CO_2 و دا اول CO_2 يطلع معانا في TAC

احنا بنطلع كام CO_2 ؟ بنطلع 2 ... ليه؟

احنا المفروض بنطلعهم من ال acitate اللي بيحصلها oxidation و بكده هنطلع 2 CO_2

ال reaction دا طلعلي 1 CO_2 و 1 NADH+ H

و اللي بعديه بردو هيطلع نفس الناتج

2 successive reactions بيطلعوا من 2 CO_2 و 2 NADH+ H^+

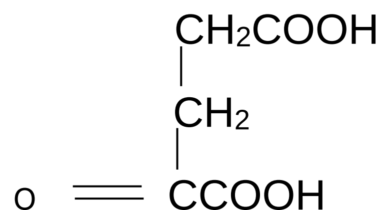
ال reaction الجديد ان ال α-ketoglutarate هيحصله oxidative decarboxylation و ده بيحتاج 3 enzymes و 5 Co-enzymes و دول ميتنسوش ابدا و هنعرف ف اخر الكورس تفصيلات ال reactions دي ف مش هنقولها دلوقتي

ال 5 coenzymes:

اول واحد Thiamine pyrophosphate (TTP)و دا بيحتوي على thiamine اللي هو Vitamin B1.. في ناس بيحصلهم نقص Vit B1 و دول مبيحصلهمش ال reaction دا و بالتالي ال TAC تتوقف عن العمل و بالتالي major source of energy is lost

بيحتاج كمان ل lipoate و CoA و FAD و NAD^+

ال hydrogen carriers منهم هما FAD و NAD^+ و Lipoate.. ناتج التفاعل هيتشال على CoA عشان كده لازم يبقى موجود و التفاعل دا هيطلع CO_2 من ال Carboxyl group التالتة

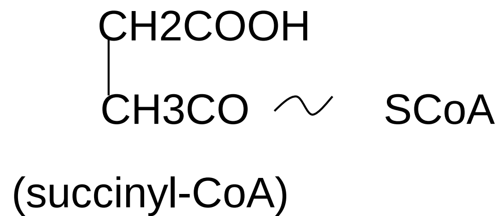


لو شيلنا ال COO دي و ال H شبكت في ال C ═ O

تبقى aldehyde group

و دا يبقى شبه ال succinic acid بس دي aldehyde group بدل ال carboxyl

و بالتالي الناتج هيطلعلنا succinic acid ماسكه في CoA ب high energy bond نتيجة ال oxidation اللي بيبقى فيها high energy bond



(succinyl-CoA)

و ال H^+ هتتشال على $NADH + H^+$

و دا زي ما قولنا تاني reaction يطلع reduced NAD و CO2

بعد كده هنعمل ايه ف ال succinyl – CoA؟

1) هناخد منه succinate و CoA
2) هنستفيد من ال high energy bond اللي فيه

الأول هي ليه high energy bond ؟ عشان هي Thio-Ester bond هستفيد منها ان انا هبني ATPمن ADP + Pi

الانزيم اللي هيعمل دا اسمه succinate thiokinase

حد يقولي دلوقتي... احنا شلنا CoA من ال succinate – CoA

و دا هيحتاج ل مية ... Hهتروح ل CoA و ال OH هتروح لل succinic acid

ليه مكتبناش اننا بنحتاج مية لل reaction ؟

عشان ال ADP و ال Pi لما يتحدوا مع بعض هيدوني مية هي اللي هتفك ال CoA من ال succinic acid

الخطوة الجديدة بقى هنشيل H من ال succinate ب enzyme اسمه Succinic dehydrogenase

ال H carrier هنا هو ال FAD اللي هيتحول ل $FADH_2$

و ال succinate يتحول ل Fumarate باننا بناخد H^+ من كل CH_2 فيدينا 2H





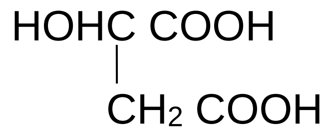
ال fumarate دا بيبقى في ال Trans form

ال ATPاللي طلع في ال reaction اللي فات يعتبر طالع at which level of metabolism؟

At substrate level

لأني عملت high energy bond ف ال substrate و استفدت بيه و انا بطلع ATP .. و دا هو ال ATP الوحيد اللي بيطلع ف ال substrate level

احنا كده وصلنا لل fumarate و هنضيف عليه مية يطلعلنا malic acid هنكسر ال double bond و ال H تمسك ف الكربونة التانية و الOH ف الكربونة الأولى



الانزيم هنا اسمه fumarase بردو الاسم مش صحيح زي ما قولنا قبل كده لان دي hydration مش hydrolysis

في الخطوة دي طلع ال reduced FAD الوحيد ف ال TAC

Reduced NAD التالت و الاخير هييجي من اخر reaction ف ال TAC

ال malic acid هنشيل منها 2H من ال HOHC بتاعتها

ال 2H تروح لل NAD^+ تخليه $NADH + H^+$

بانزيم اسمه Malic Dehydrogenase و رجعنا لل Oxaloacetate

و بكده خلصنا ال cycle بتاعتنا لأننا رجعنا ال Oxaloacetate

الoxaloacetate مش بيستهلك في ال cycle عشان كده بنعتبره catalytic product

دلوقتي هنتكلم عن ال regulation of Citric Acid Cycle

تفتكروا ايه اهم حاجة تعمل regulation لل TAC ؟

نتوقع ان اكتر حاجة هتعمل regulation هو ال ATP supply للخلية: لو مفيش ATP كافي، ال TAC هيحصلها activation و لو عندي ATP كتير.. ال TACهيحصلها inhibition

بيقى ال cycle متمشيش بمعدل اسرع من استهلاك الخلية لل ATP

و معدل استهلاك ال ATP = معدل ال regeneration

يعني ال energy state of the cell هي اهم regulation لل TAC و هنقسمها ل 4 control mechanisms:

1) Respiratory control و انا هنا مش بأثر على انزيمات سواء بالتنشيط او ال inactivation .... لو انا في ال rest state .. هبقى energy rich state لأني مبعملش اي حاجة تستهلك energy و عندي ATP كتير.. في الحالة دي هيزيد ال NADH في الخلية و ال TAC متشتغلش (see respiratory chain regulation) عشان ال NAD قل.. ولازم ل 3 عمليات dehydrogenation ف ال TAC مش هتشتغل

2) Fin control.. و دي عن طريق تنشيط او تثبيط للانزيم في ال energy rest state .. يبقى عندي ATP و NADH كتير و دا بيتوقف على 3 انزيمات.. α-KGD , ICD , CS

ايه المشترك ما بينهم؟ ان تفاعلتهم كلها irreversible

ليه بنعمل regulation على ال irreversible reactions ؟

عشان لو عملنا على ال reversible reactions هيأثر على ال reactionفي الاتجاهين و انا عاوز اعمله في اتجاه واحد بس و ده هيبان اوي في ال glycolysis

و في ال energy poor state بيحصل العكس... و في عندنا feedback inhibition .. لأن ال succinate-CoA بيوقف انزيمين.. ICD and CS

و كمان زيادة الADP في ال energy poor state و زيادة ال Ca++ في ال muscular exerciseبينشطوا ال ICD و ال Ca++ بينشط الα-KGD

في factors تانية ممكن تأثر على ال TAC

اللي هي ال availability of the substrate و دا شيء بديهي.. لو في substrate الانزيم هيشتغل.. مفيش.. يبقى الانزيم مش هيشتغل

ايه ال substratesاللي ممكن تتغير و تأثر على TAC؟

1) اول واحد ال acytle-CoA .. امتى يبقى غير متواجد؟ هو مصادره متعددة.. CHO, Protein, Fat و لو واحد مش موجود.. التاني موجود اكيد.. بس في هنا حالة خاصة.. في الbrain.. لأنه بيعتمد على الglucose بس.. ف لو مفيش glucose مش هيبقى في acytle-CoA.. عشان كده حالة ال hypoglycemia خطيرة جدا.. لأنها بتحرم ال brainمن مصدر تاقته الوحيد.

2) تاني حاجة هي الoxaloacetate.. هي بردو مادة متوفرة في معظم الtissues.. الا ف حالة severe untreated diabetes ممكن يقل.. (هنعرف بعدين يقل) و كذلك ال alcoholism.. (الناس اللي بتاخد كحول كتير)

3) تالت و اخر حاجة هي ال oxygen

سوال الأول.. ليه بنعتبر الoxygen ك substrate؟ لأنه في نهاية ال electron transport chainلازم نستعمل ال oxygen

ايه اهمية الCitric Acid cycle؟

1) طبعا اول حاجة نقولها ال energy

لأنها final product لل CHO, Protein, Lipid و بتطلع تلتين ال energy منهم و هي المصدر الرئيسي لل ATP في معظم الخلايا (ايه الخلية اللي مبتعتمدش على ال TAC كمصدر طاقة؟ الRBCs)

بتطاع 10 زي ما حسبناهمقبل كده المحاضرة اللي فاتت

2) ليها فوايد اخرى:

- Isocitrate لما بيطلع في ال cytosol هيطلع NADH ودا مهم عشان ال lipogenesisو ال cholesterol synthesis

- Malateفي مادة بتحوله ل pyruvate و NADH اللي بنستخدمه في ال lipogenesis و ال cholesterol synthesis
- ال citrateبتنقل ال acytle-CoA من ال mitochondriaو ال cytosol اللي مهم بردو لل lipogenesis و ال cholesterol synthesis
- ال α-KGD لو عملنلها translocation تدي glutamate (aa)
- ال oxaloacetate لو عملناله translocation يدي aspartate (aa) و PEP اللي بنحتاجه في ال gluconeogenesis
- ال succinate-coA بنحتاجه لل heme synthesis و ال ketolysis (هناخدهم بعدين ان شاء الله)

اخر حاجة: Inhibition of Citric Acid Cycle

1) Fluroacetate (rat poison) لأنه بيتحد مع ال oxaloacetateو يعمل fluroacetate اللي بيوقف الانزيم
2) املاح ال arsenite (الزرنيخ) و ال mercury (زئبق) اللي بتقفل ال SH group بتاع ال lipioc acid و بتوقف عمل ال α-ketoglutarate dehydrogenase complex
3) Malanoic acid بيعمل inhibition لل succinate dehydrogenase

